



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Experiencia de utilización de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Experience in the use of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 pneumonia

Anna Murgadella-Sancho¹, Berta Gracia-García¹, José Loureiro-Amigo², Ana Coloma-Conde², Laura Losa-López¹, Ana Puebla-Villaescusa¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Moisès Broggi (Consorci Sanitari Integral), Sant Joan Despí (Barcelona), España. ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Moisès Broggi (Consorci Sanitari Integral), Sant Joan Despí (Barcelona), España.

Autor para correspondencia

Anna Murgadella-Sancho
 C/ Oriol Martorell, n.º 12
 08970 Sant Joan Despí (Barcelona), España.

Correo electrónico:
 anna.murgadellasancho@sanitatintegral.org

Recibido el 19 de marzo de 2021;
 aceptado el 25 de mayo de 2021.
 Early Access date (08/02/2021).

DOI: 10.7399/fh.11692

Cómo citar este trabajo

Murgadella-Sancho A, Gracia-García B, Loureiro-Amigo J, Coloma-Conde A, Losa-López L, Puebla-Villaescusa A. Experiencia de utilización de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Farm Hosp. 2021;45(5):253-7.

Resumen

Objetivo: Describir la efectividad y seguridad de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en condiciones de práctica clínica real.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos los pacientes tratados con remdesivir en el Hospital Moisès Broggi entre el 1 de julio y el 7 de noviembre de 2020. Como variables de efectividad se registraron el tiempo hasta la recuperación, la mortalidad a los 28 días, la estancia hospitalaria y la proporción de pacientes que requirió ventilación mecánica invasiva tras el tratamiento. Como variable de seguridad se registró la alteración en las transaminasas tras el tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 111 pacientes, 97 (87,4%) con oxigenoterapia de bajo flujo. El tiempo hasta la recuperación fue de 9 días [6-14] de mediana y 7 pacientes (6,3%) habían fallecido a los 28 días de seguimiento. La estancia hospitalaria fue de 12 días [9-22] de mediana. Un total de 15 pacientes (13,5%) requirió ventilación mecánica invasiva tras el tratamiento y 4 pacientes (4%) presentaron una alteración grave de las transaminasas.

Conclusiones: El tratamiento con remdesivir en la práctica clínica habitual presenta resultados similares a los publicados en los ensayos clínicos en el subgrupo de pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo, tanto en el tiempo hasta la recuperación como en la mortalidad a los 28 días.

Abstract

Objective: To describe the effectiveness and safety of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 pneumonia in real-world clinical practice conditions.

Method: Retrospective observational study that included all adults with SARS-CoV-2 pneumonia admitted at the Moisès Broggi Hospital and treated with remdesivir between July 1st and November 7th, 2020. Efficacy outcomes were time to recovery, 28-day mortality, length of hospital stay, and the need of mechanical ventilation after treatment. The main safety-related endpoint was elevation of transaminases after treatment.

Results: A total of 111 patients were included of whom 97 (87.4%) were receiving low-flow oxygen therapy. Median time to recovery was 9 days [6-14]. Seven patients (6.3%) died at 28 days' follow-up. Median length of hospital stay was 12 days [9-22] and 15 patients (13.5%) needed mechanical ventilation after treatment with remdesivir. Severe hypertransaminasemia was observed in 4 patients (4%).

Conclusions: Clinical outcomes of patients with SARS-CoV-2 pneumonia on low-flow oxygen therapy treated with remdesivir were similar to those published in clinical trials, both in terms of time to recovery and 28-day mortality.

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2; Neumonía; Remdesivir; Adultos; Antivirales.

KEYWORDS

SARS-CoV-2; Pneumonia; Remdesivir; Adults; Antivirals.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
 Articles published in this journal are licensed with a
 Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introducción

Desde que se diagnosticaron en diciembre de 2019 los primeros casos de neumonía por SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) en Wuhan¹, múltiples fármacos han sido estudiados para valorar su eficacia frente al SARS-CoV-2. Sin embargo, la mayoría de ellos no han resultado eficaces^{2,4}. Los únicos fármacos que hasta la fecha han demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 son la dexametasona⁵ y, más recientemente, el tocilizumab⁶.

El remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina que es metabolizado en las células del huésped para dar lugar a su metabolito activo, que es el que inhibe la RNA polimerasa viral. Remdesivir ha demostrado presentar actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-2. Ha demostrado mejoría en el tiempo hasta recuperación respecto a placebo⁸, y aunque en algún estudio ha demostrado reducir la mortalidad a los 14 días, este beneficio no se ha mantenido a los 28 días^{9,10}.

Desde finales de junio de 2020 los hospitales españoles pudieron acceder al uso compasivo de remdesivir a través del aplicativo de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Estos tratamientos requerían autorización de la AEMPS antes de su inicio en base a unos criterios clínicos que se han ido modificando en el tiempo¹¹.

El objetivo de este estudio es describir la efectividad y seguridad de remdesivir en pacientes hospitalizados con neumonía grave por SARS-CoV-2 en nuestro centro.

Métodos

Diseño y recogida de datos

Estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos los pacientes tratados con remdesivir en el Hospital Moisès Broggi, hospital de segundo nivel y 380 camas situado en el municipio de Sant Joan Despí, Barcelona. El periodo de estudio fue del 1 de julio al 7 de noviembre de 2020.

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica informatizada.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), al que está adscrito nuestro centro.

Pacientes y tratamiento

Se incluyeron todos los pacientes tratados con remdesivir de acuerdo con los criterios definidos por la AEMPS. Todos los tratamientos fueron tramitados por el Servicio de Farmacia previa firma de consentimiento del paciente y fueron autorizados por la AEMPS antes de su inicio.

La dosificación del tratamiento fue de 200 mg por vía intravenosa el primer día y de 100 mg diarios del segundo al quinto día en pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo, oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI). En pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (VMI) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), el tratamiento podía alargarse hasta 10 días. Sin embargo, debido al stock limitado de remdesivir y a la publicación de nueva evidencia, la duración de los tratamientos se fijó por parte de la AEMPS en un máximo de 5 días en todos los pacientes desde agosto de 2020¹¹⁻¹³.

En septiembre de 2020 se publicaron las últimas modificaciones en las condiciones de uso de remdesivir¹¹. Según éstas, su uso quedó restringido a pacientes adultos con neumonía grave por SARS-CoV-2, necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo, con un máximo de 7 días de evolución de síntomas y con enfermedad definida por dos de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm, saturación de oxígeno (SatO₂) basal $\leq 94\%$ o cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg.

Los criterios de exclusión para el acceso a remdesivir fueron: necesidad de VMNI, OAF, VMI o ECMO; alteración en alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN); filtrado glomerular ≤ 30 ml/min, hemodiálisis o diálisis peritoneal; embarazo o lactancia; evidencia de fracaso multiorgánico; y necesidad de inotropos para el mantenimiento de la tensión arterial.

VARIABLES RECOGIDAS

Se recogieron las siguientes variables basales: edad, sexo, comorbilidades, índice de Charlson ajustado por edad, índice de masa corporal (IMC), cociente saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SatO₂/FiO₂) en el momento de inicio del remdesivir. Este valor permite establecer una correlación con el valor de PaO₂/FiO₂ para poder valorar la presencia de distrés respiratorio inicial en los pacientes¹⁴.

En cuanto a variables relacionadas con el tratamiento se recogieron: duración del tratamiento con remdesivir, días desde el inicio de síntomas hasta el inicio de remdesivir y tratamientos concomitantes (dexametasona y tocilizumab).

Las variables de efectividad recogidas fueron: el tiempo hasta la recuperación, la mortalidad a los 28 días de seguimiento, la estancia hospitalaria y la necesidad de VMI tras el inicio de remdesivir. La recuperación se definió en base a los estudios previos publicados⁷, como el primer día del seguimiento en el que el paciente cumple los criterios de la categoría 1, 2 o 3 de la siguiente escala ordinal de ocho categorías: 1) no hospitalizado sin limitaciones de actividad; 2) no hospitalizado, con limitaciones de actividades, requerimiento de oxígeno domiciliario o ambas; 3) hospitalizado, sin necesidad de oxígeno y sin necesidad de cuidados médicos (utilizado cuando la hospitalización se alarga por motivos no médicos); 4) hospitalizado, sin necesidad de oxígeno suplementario pero con necesidad de cuidados médicos relacionados con el SARS-CoV-2 u otros motivos; 5) hospitalizado, con necesidad de oxígeno suplementario; 6) hospitalizado, con necesidad de VMNI o OAF; 7) hospitalizado, con necesidad de VMI y/o ECMO; 8) muerte.

La variable de seguridad estudiada fue la alteración de AST y/o ALT. La clasificación de la toxicidad se hizo en base a la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 5¹⁵. Esta clasificación describe los siguientes grados de alteración de AST y/o ALT: Grado 1 (alteración $>$ LSN y hasta 3 veces su valor), grado 2 (alteración entre 3-5 veces el LSN), grado 3 (alteración entre 5-20 veces el LSN) y grado 4 (alteración $>$ 20 veces el LSN).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como recuento y porcentaje, mientras que las variables continuas se expresan con su mediana y su primer y tercer cuartil, salvo que se especifique media y desviación estándar (DE). Para evaluar diferencias entre grupos se utilizó la prueba chi cuadrado en el caso de variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas. Para la comparación de medias con datos apareados se utilizó la prueba t de Student para muestras apareadas y se indica el valor de la diferencia de medias con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El umbral para considerar una diferencia como estadísticamente significativa se fijó en un valor $p < 0,05$. Para el análisis estadístico y la elaboración de gráficos se utilizó el programa Stata 15.1 (Stata Corp., College Station, TX, EE. UU.).

Resultados

Durante el periodo de estudio, 111 pacientes recibieron remdesivir en nuestro centro. Ninguna de las solicitudes realizadas desde nuestro centro de acuerdo con los criterios establecidos fue rechazada por la AEMPS.

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad mediana fue de 56,8 años [43,6-67,8] y 81 (73%) fueron hombres. La mediana del índice de Charlson ajustado por edad fue de 1 [0-4]. Un total de 51 pacientes (45,9%) presentaba obesidad (IMC > 30 kg/m²). Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial en 27 pacientes (24,3%) y la diabetes en 25 pacientes (22,5%). En el momento de inicio del remdesivir, 97 pacientes (87,4%) requerían oxigenoterapia de bajo flujo (categoría 5), 8 pacientes (7,2%) requerían OAF o VMNI (categoría 6), 5 pacientes (4,5%) requerían VMI (categoría 7) y sólo uno de los pacientes (0,9%) estaba sin oxigenoterapia (categoría 4). En cuanto a los tratamientos concomitantes, 88 pacientes (79,3%) recibieron dexametasona y 15 (13,5%) tocilizumab.

Los datos relacionados con el tratamiento y su efectividad se recogen en la tabla 2. La duración mediana del tratamiento fue de 5 días [5-5]. El tratamiento con remdesivir se suspendió de forma precoz en 10 pacientes por los siguientes motivos: en 8 casos por deterioro clínico, en 2 casos por

toxicidad hepática y en un caso por fallecimiento del paciente. La mediana de tiempo desde el inicio de síntomas hasta el inicio del remdesivir fue de 6 días [4-8] y 76 pacientes (68,5%) recibieron remdesivir en los 7 primeros días desde el inicio de síntomas. En la figura 1 se muestra la distribución de los pacientes según el momento de inicio del remdesivir. Posteriormente al inicio del tratamiento, 29 pacientes (26,1%) requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 20 pacientes (18%) requirieron inicio de VMI. El tiempo hasta la recuperación de los pacientes tratados fue de 9 días [6-14] de mediana y 7 pacientes (6,3%) habían fallecido a los 28 días de seguimiento.

Los pacientes que fallecieron eran significativamente mayores (mediana de 69,8 años [52,1-85,3] versus 54,9 años [42,9-66,2] de edad, $p = 0,024$) y presentaban una mayor comorbilidad estimada mediante el índice de Charlson (mediana de 3 [1-6] versus 1 [0-3]), aunque sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,0667$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al comparar los pacientes que recibieron dexametasona y los que no; fallecieron 7 de los 88 (8%) que recibieron dexametasona versus 0 de los 23 (0%) que no la recibieron ($p = 0,1623$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron tocilizumab y los que no: falleció 1 paciente de los 14 (6,7%) que recibieron tocilizumab versus 6 de los 96 pacientes (6,3%) que no lo recibieron ($p = 0,9508$).

En cuanto a efectos adversos, 51 pacientes (46%) presentaron alteración de AST y/o ALT: en 37 casos (33%) fue de grado 1, en 10 casos (9%) fue de grado 2 y en 4 casos (4%) fue de grado 3. Ningún paciente presentó alteración de grado 4. El valor medio inicial de AST fue de 52,8 UI/l (DE 34,8) y el valor medio final fue de 64,7 UI/l (DE 58,9), siendo la diferencia entre la AST final y la inicial no significativa (11,9 UI/l, IC 95%: -2 a 25,9, $p = 0,0928$). En el caso de ALT sí que hubo diferencias estadís-

Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con remdesivir

Edad, años [rango intercuartílico]	56,8 [43,6-67,8]
< 50 años	41 (36,9)
50-69 años	49 (44,1)
> 69 años	21 (18,9)
Sexo masculino, número (%)	81 (73)
Índice de Charlson ajustado por edad [rango intercuartílico]	1,0 [0,0-4,0]
IMC > 30 kg/m ² , número (%)	51 (45,9)
Tiempo desde inicio de síntomas hasta inicio de remdesivir, días [rango intercuartílico]	6 [4-8]
SAFI inicial [rango intercuartílico]	294,7 [276,6-360,5]
Pacientes con distrés respiratorio inicial (SAFI < 315), número (%)	81 (73,0)
Comorbilidades, número (%)	
Hipertensión arterial	27 (24,3)
Diabetes	25 (22,5)
Enfermedad cardíaca crónica	15 (13,5)
Enfermedad renal crónica	6 (5,4)
Enfermedad oncológica	5 (4,5)
Enfermedad pulmonar crónica	4 (3,6)
Enfermedad hepática crónica	3 (2,7)
Score inicial de la escala ordinal, número (%)	
4. Paciente hospitalizado, sin oxigenoterapia	1 (0,9)
5. Paciente hospitalizado, con oxígeno de bajo flujo	97 (87,4)
6. Paciente hospitalizado con oxígeno de alto flujo o VMNI	8 (7,2)
7. Paciente hospitalizado con VMI o ECMO	5 (4,5)

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; IMC: índice de masa corporal; SAFI: cociente saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SatO₂/FiO₂); VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

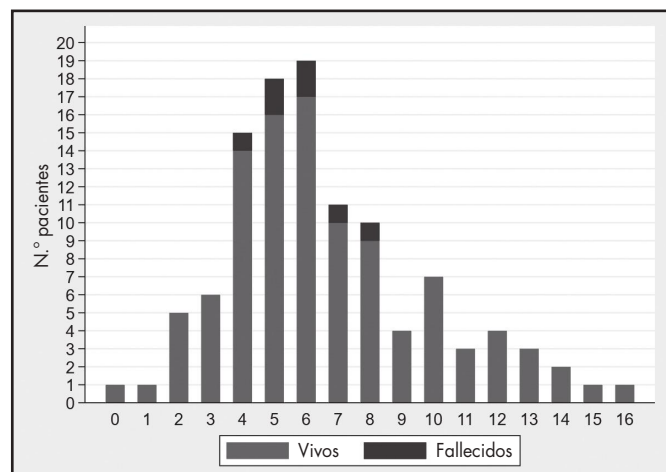
Tabla 2. Variables relacionadas con remdesivir y su efectividad

Duración tratamiento con remdesivir, días [rango intercuartílico]	5 [5-5]
Tiempo desde sintomatología hasta inicio del tratamiento, días [rango intercuartílico]	6 [4-8]
Pacientes con inicio precoz* de remdesivir, número (%)	76 (68,5)
Tiempo hasta recuperación, días [rango intercuartílico]	9 [6-14]
Mortalidad a los 28 días, número (%)	7 (6,3)
Estancia hospitalaria, días [rango intercuartílico]	12 [9-22]
Pacientes con ingreso en UCI tras remdesivir, número (%)	29 (26,1)
Pacientes con inicio de VMI tras inicio de remdesivir, número (%)	15 (13,5)

*Tiempo ≤ 7 días desde el inicio de los síntomas.

UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva.

Figura 1. Distribución de los pacientes según el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento con remdesivir.



ticamente significativas entre el valor medio inicial (55,2 UI/l, DE 56,7) y el valor medio final (100,4 UI/l, DE 85,1), con una diferencia de 45,2 UI/l (IC 95%: 26,4 a 64,0, $p < 0,0001$). En 13 pacientes (11%) no se pudo valorar la alteración en AST y/o ALT debido a la ausencia de datos de seguimiento.

Discusión

Nuestro estudio describe los resultados clínicos de remdesivir en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 en la práctica clínica real de acuerdo con los criterios de acceso de la AEMPS.

El tiempo hasta la recuperación de nuestros pacientes fue de 9 días. Este dato contrasta con el descrito en el ensayo clínico de Wang *et al.*⁹, que fue de 21 días, no mostrando diferencias respecto a placebo. Esta diferencia puede explicarse por varias razones. En primer lugar, en el ensayo Wang *et al.*, el tiempo medio desde la aparición de síntomas hasta el inicio del tratamiento fue de 11 días, mientras que en nuestro estudio fue casi la mitad (6 días). Según los autores, un tratamiento más precoz podría ser más eficaz a la hora de inhibir la replicación viral, como se ha visto en modelos animales¹⁶. En segundo lugar, la definición del tiempo de recuperación fue diferente. Finalmente, los pacientes incluidos eran mayores (65 años de media) y presentaban con mayor frecuencia hipertensión arterial (46%) que nuestros pacientes. La edad, la hipertensión arterial, la diabetes y la obesidad, entre otros, son factores pronósticos negativos en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2^{17,19}.

En el ensayo clínico de Beigel *et al.*⁸, el tiempo hasta la recuperación fue de 10 días, mostrando diferencias estadísticamente significativas respecto a los tratados con placebo, en que fue de 15 días. Se utilizó la misma definición que en nuestro estudio y, por tanto, el dato es más comparable con el obtenido en nuestro trabajo. En el análisis de subgrupos de este ensayo, el tiempo hasta la recuperación de los pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo (grupo en el que están englobados casi el 90% de nuestros pacientes) fue de 7 días. A pesar de que nuestros resultados son similares (9 días de mediana), hay que tener en cuenta que la proporción de hipertensión y diabetes en el ensayo de Beigel *et al.* era considerablemente mayor (50,7% y 30,6%, respectivamente) que en nuestra población; en cambio, la de pacientes obesos fue similar (45,4%). Estas consideraciones, junto con el hecho de que pocos de nuestros pacientes recibían VMI inicialmente, nos lleva a pensar que presentaban menos gravedad inicial que los pacientes del estudio de Beigel *et al.*⁸ y que, por tanto, sería esperable obtener un tiempo hasta la recuperación menor en nuestro trabajo.

La mortalidad a los 28 días en nuestra población fue del 6,3%. Esta mortalidad es inferior a la descrita en pacientes tratados con remdesivir en los ensayos clínicos de Beigel *et al.*⁸ (11,4%), Wang *et al.*⁹ (14%) o SOLIDARITY⁴ (11%), que no demostraron reducción en la mortalidad respecto al grupo control. En el análisis de subgrupos del estudio de Beigel⁸, en pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo inicial (categoría 5), la mor-

talidad a los 28 días fue del 4% en el grupo de remdesivir, mostrando diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo que deberían confirmarse en ensayos clínicos aleatorizados²⁰. Este dato de mortalidad es similar al de nuestro estudio (6,3%) y más comparable, ya que la mayoría de nuestros pacientes presentaba este perfil en el momento de iniciar el tratamiento. Sin embargo, en nuestro trabajo el inicio de remdesivir fue más precoz, hubo menor proporción de pacientes hipertensos y diabéticos y la mayoría recibieron dexametasona. Por tanto, es difícil valorar un posible efecto beneficioso del remdesivir en la mortalidad de nuestros pacientes porque esta variable podría verse afectada por todos los factores mencionados.

En cuanto al posible efecto de la dexametasona sobre los resultados de nuestra cohorte, si bien no encontramos diferencias significativas de mortalidad entre los pacientes tratados con dexametasona y los que no, la diferencia numérica es clínicamente llamativa (8 versus 0 fallecidos, respectivamente). Esto puede explicarse por el hecho de que en el protocolo asistencial de nuestro centro sólo se recomendaba dexametasona en aquellos pacientes con saturación de oxígeno $\leq 94\%$ a partir del séptimo día desde el inicio de los síntomas y, por tanto, son pacientes que presentan mayor gravedad que los que no reciben dexametasona. Con respecto al posible efecto del tocilizumab, en nuestra cohorte sólo 14 pacientes (13%) recibieron tocilizumab, por lo que no es posible valorar su efecto en nuestro estudio, a pesar de que no encontramos diferencias significativas en la mortalidad entre los que recibieron el tocilizumab y los que no.

García-Vidal *et al.*²¹ han publicado recientemente los resultados de su experiencia en vida real del uso de remdesivir en 123 pacientes con COVID-19 en un hospital de tercer nivel de nuestro entorno. En este trabajo, la mortalidad en los pacientes tratados fue similar a la de nuestra cohorte (4,1% versus 6,3%, respectivamente), pero la necesidad de ingreso en UCI y de VMI fue superior en nuestra cohorte (26,1% versus 19,5% y 18% versus 7,3%, respectivamente). Los pacientes incluidos presentaban características basales similares a las de nuestro estudio en cuanto a la edad (mediana de 58 años) y el momento de inicio de remdesivir (mediana de 7 días desde el inicio de los síntomas). Sin embargo, es destacable que los pacientes de la cohorte de García-Vidal *et al.* presentan una mayor comorbilidad que los de la nuestra.

Según los datos del Registro SEMI-COVID²², la mortalidad registrada para la franja de edad de 50-69 años (donde se encuentran la mayoría de nuestros pacientes) fue de entre el 4,7% y el 10,5% durante la primera ola de la pandemia. La proporción de pacientes que recibió remdesivir en el registro fue baja (0,5%) y a pesar de ello los datos de mortalidad son parecidos a los nuestros. Este dato concordaría con toda la evidencia publicada hasta la fecha en la que el remdesivir no ha podido demostrar un impacto en la reducción de la mortalidad a los 28 días de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2^{8-10,20}.

En cuanto a la toxicidad del tratamiento, casi la mitad de los pacientes presentaron alteración en las transaminasas, aunque sólo en el 4% de ellos la alteración fue grave (grado 3). Este dato es parecido al obtenido en el estudio de Beigel *et al.*⁸, en el que la alteración de AST fue del 3,4% y de ALT del 2,3%. Según describen los propios autores en el apéndice del estudio, estos porcentajes corresponderían mayoritariamente a efectos adversos de grado 3 o 4. En nuestra cohorte sí detectamos una elevación de ALT estadísticamente significativa, pero hay que tener en cuenta que, a pesar de la relación temporal entre el inicio del remdesivir y la aparición de hipertransaminasemia, la propia infección por SARS-CoV-2 puede provocar una elevación de transaminasas por inflamación hepática.

No se recogieron otros efectos adversos para valorar la toxicidad del tratamiento, puesto que debido al carácter retrospectivo de los datos, podrían haberse infravalorado.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que refleja fielmente la práctica clínica real en nuestro medio. Sin embargo, presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, retrospectivo y sin grupo control y, por lo tanto, con este diseño no podemos establecer una relación de causalidad directa entre la intervención y los resultados obtenidos. En segundo lugar, el hecho de que los criterios de acceso al remdesivir hayan variado a lo largo del estudio no ha permitido disponer de diferentes subgrupos de pacientes entre los que comparar el efecto del tratamiento. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes estaban recibiendo oxigenoterapia de bajo flujo, que según algunos autores⁹ podría

ser el subgrupo que mayor beneficio obtendría del remdesivir. Aunque este beneficio debería demostrarse en ensayos clínicos que incluyan en exclusiva este perfil de pacientes²⁰.

En conclusión, el tratamiento con remdesivir en nuestra práctica clínica presenta resultados similares a los publicados en pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo, tanto en el tiempo hasta la recuperación como en la mortalidad a los 28 días de seguimiento.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al*. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384:497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al*. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- Wang Y, Zhou F, Zhang D, Zhao J, Du R, Hu Y, *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials*. 2020;21(1):422. DOI: 10.1186/s13063-020-04352-9
- Shrestha DB, Budhathoki P, Syed NH, Rawal E, Raut S, Khadka S. Remdesivir: A potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis. *Life Sciences*. 2021;264:118663. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118663
- Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Protocolo Farmacoclinico del uso de Remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el Sistema Nacional de Salud. 08/09/2020. [consultado 12/01/2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, *et al*. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, *et al*. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048. DOI: 10.1001/jama.2020.16349
- Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FiO₂ Ratio and the PaO₂ /FiO₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410-7. DOI: 10.1378/chest.07-0617
- SERVICES NI of HUSDOHAH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 27/11/2017 [consultado 12/01/2021]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schuiz J, *et al*. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273-6. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
- Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, *et al*. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e106. DOI: 10.1017/S095026882000117X
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, *et al*. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1525-36. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.024
- Alegre-Del Rey EJ, Gil-Sierra MD, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos. *Farm Hosp*. 2021;(1):28-31. DOI: 10.7399/fh.11591
- García-Vidal C, Meira F, Cózar-Listó A, Dueñas G, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, *et al*. Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(2):136-40. DOI: 10.37201/req/018.2021
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, *et al*. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):480-94. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003

Aportación a la literatura científica

El presente estudio se ha desarrollado con el fin de describir nuestra experiencia del tratamiento con remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en práctica clínica. La mayoría de los pacientes tratados con remdesivir presentaban insuficiencia respiratoria con necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo en el momento de iniciar el fármaco y recibieron el tratamiento de forma precoz (≤ 7 días desde el inicio de síntomas). Este subgrupo se ha postulado como el que puede obtener un mayor beneficio de este tratamiento.

Nuestra experiencia, sin grupo control, muestra resultados parecidos a los publicados en ensayos clínicos. Sin embargo, la realización de un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con COVID-19 y oxigenoterapia de bajo flujo, con un objetivo primario de mortalidad, es necesaria para clarificar la eficacia real de este tratamiento.